



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

NSC NÁRODNÍ
SCREENINGOVÉ
CENTRUM

Novorozenecký screening SMA a SCID v ambulanci PLDD

Populační pilotní program

Informace pro PLDD



Autoři:

doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., prof. MUDr. Anna Šedivá, DrSc., Ing. Karolína Pešková
MUDr. Lumír Kantor, Ph.D., prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., doc. MUDr. Felix Votava,
Ph.D., doc. RNDr. Lenka Fajkusová, CSc., MUDr. Alena Šebková, MUDr. Iva Burianová,
Ph.D., RNDr. Ondřej Májek, Ph.D., PhDr. Karel Hejduk, MUDr. Miluše Havlová, MUDr.
Ladislav Hadravský, Ph.D., MUDr. Iveta Matějovská, CSc., Ing. Monika Poliaková, Ing.
Štěpánka Tyburcová, Mgr. Pavla Všetečková

Verze:

1.0

Datum:

9. 3. 2022

V případě odběru prvního, pravidelného novorozeneckého screeningu **NEZAPOMEŇTE** nabídnout rodičům účast v tomto pilotním programu.

Jedinou podmínkou je podpis informovaného souhlasu zákonným zástupcem.

Shrnutí screeningu SMA a SCID

- Screening SMA a SCID **rozšiřuje stávající laboratorní novorozenecký screening**. Dva roky bude probíhat formou pilotního populačního programu (rok 2022 a 2023).
- K vyšetření je nezbytný **podpis informovaného souhlasu lékařem** a jedním zákonným zástupcem novorozence.
- Vzorek na vyšetření: K vyšetření využije laboratoř suché kapky krve odebrané pro stávající laboratorní novorozenecký screening, **neprovádí se žádný odběr navíc, ani se neodebírá větší množství kapilární krve**.
- Pokud zákonný zástupce s vyšetřením souhlasí a podepsal informovaný souhlas, lékař/sestra na screeningovou kartičku napíše: **Screening SMA/SCID ANO**.
- **Screeningová kartička** musí obsahovat **podpis a razítko lékaře**.
- Screeningová kartička se odesílá na vyšetření stejným způsobem jako dosud.
- Vyšetření SMA a SCID provádí dvě **laboratoře**: VFN v Praze a FN Brno.
- **Informovaný souhlas** založí lékař do zdravotnické dokumentace novorozence, **do laboratoře se neodesílá**.
- Laboratoř vyšetření SMA a SCID provede pouze na základě rukou dopsané poznámky na screeningové kartičce o souhlasu s vyšetřením.
- Pokud **zákonný zástupce** se screeningem SMA a SCID **nesouhlasí**, na kartičku se tato informace **nepíše** a dítěti je proveden laboratorní novorozenecký screening ve stávajícím rozsahu.
- Nelze vyšetřit jen jedno z onemocnění (tedy SMA nebo SCID), ale pouze obě onemocnění.
- Kompetence: Zákonného zástupce informuje o vyšetření lékař, informovaný souhlas podepisuje lékař. Odběr kapilární krve provádí lékař nebo dětská sestra nebo porodní asistentka.
- Informovaný souhlas je ke stažení na webu MZ nebo programu <https://nsc.uzis.cz/sma-scid>

Screening SMA a SCID je uveden v dodatku Věstníku MZ č. 6/2016 Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče <https://www.mzcr.cz/metodicky-pokyn-k-provadeni-pilotniho-projektu-laboratorniho-novorozeneckeho-screeningu-sma-a-scid/>

Postup odběru: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/podrobny-popis-odberu-ns>

Web programu: <https://nsc.uzis.cz/sma-scid>

Informační linka Národního screeningového centra:

+420 770 171 531

E-mail: nsc@uzis.cz



1. Základní informace o onemocnění SMA a SCID

1.1 Spinální muskulární atrofie (SMA)

Spinální svalová atrofie (SMA, *spinal muscular atrophy*) je **geneticky podmíněné onemocnění**. Nemoc se projevuje svalovou slabostí zejména v oblasti pletenců dolních končetin a svalovou atrofií, která ve většině případů vede ke ztrátě schopnosti samostatné chůze. U těžších forem dochází k rozvoji respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace, která neznáma vede k předčasným úmrtím. Nemoc se vyskytuje ve více formách, jde o SMA typu I (jedná se o nejtěžší a zároveň nejčastější formu SMA – tvoří přibližně 60 % všech případů), II, III a IV (případně i typu 0).

SMA je onemocnění s **autosomálně recesivním typem dědičnosti**, až 95 % případů SMA je způsobeno bíalelickou delecí genu *SMN1* lokalizovaném na dlouhém raménku chromozomu 5. Za fenotypový projev onemocnění je kromě genu *SMN1* spoluodpovědný také gen *SMN2*, který je vysoce homologický s genem *SMN1*. Gen *SMN2* se u osob s SMA může vyskytovat v různém počtu kopií, konkrétní počet kopií má zásadní vliv na fenotypový projev onemocnění, a tedy i prognózu onemocnění. U pacientů s SMA typu I jsou ve většině případů přítomné 2 kopie genu *SMN2*, u SMA typu II jsou přítomny 3 kopie genu *SMN2* a u SMA III typu pak 3 nebo 4 kopie genu *SMN2*.

1.1.1 Epidemiologie onemocnění

Nejběžnější **udávaná incidence je 1 na 10 000 novorozenců**. Z dostupných dat Národního registru hrazených zdravotních služeb Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR bylo po zavedení léčby SMA lékem Spinraza™ **léčeno v roce 2018 touto inovativní terapií více jak 50 dětí** (nejvíce děti do 5 let, které představovaly polovinu léčených) a **v roce 2019 přibližně 70 dětí** (podobné věkové rozložení léčených jako v roce 2018).

1.1.2 Cílová populace screeningu a forma vyšetření

Potenciální cílovou populaci screeningu tvoří **všichni novorozenci narození na území ČR** tak, jak je tomu i u současného laboratorního novorozeneckého screeningu. Vyšetření DNA u novorozenců lze realizovat vyšetřením DNA izolované ze suché kapky krve odebrané v rámci stávajícího novorozeneckého screeningu. V současné době se na základě několika studií ověřujících funkčnost novorozeneckého screeningu SMA jeví jako nejvhodnější **využití metody RT-qPCR** (real-time quantitative PCR). Udávaná specifita a senzitivita se v závislosti na pramenech liší, zpravidla však nedosahuje hodnot nižších než 95 %. Diagnostika pacientů s podezřením na SMA spočívá v analýze delecí genu *SMN1* a v případě pozitivního záchytu je stanoven počet kopií genu *SMN2*, což umožňuje přibližné stanovení prognózy. Výsledek vyšetření těchto genů je zároveň jedním s indikačních kritérií pro léčbu Spinrazou™ a Zolgensmou™.

1.1.3 Léčba onemocnění

Rozhodnutím Evropské komise z 30. května 2017 však byl v EU registrován **lék Spinraza™** (účinná látka nusinersen), který se ukázal jako efektivní v léčbě SMA. Společnost dětské neurologie ČLS JEP vydala doporučení postupu při léčbě *nusinersenem* (prosinec 2019), dostupné z www.detskaneurologie.cz.

Doporučení stanovuje indikační kritéria k léčbě *nusinersenem*, vylučující kritéria a další poznámky k léčbě tímto medikamentem. **V květnu 2020 bylo v EU podmíněčně povoleno použití nového genového léku Zolgensma[™]** (účinná látka *onasemnogene abeparvovec*). Společnost dětské neurologie ČLS JEP vydala doporučení postupu při léčbě Zolgensmou[™] (červen 2020). Jako třetí kauzální lék byl v březnu roku 2021 v EU pro SMA schválen *risdiplam* (léčivý přípravek Evrysdi[™]). Tento přípravek je prozatím schválen pouze pro SMA pacienty ve věku nad 2 měsíce. Indikační kritéria kauzální léčby SMA se však mohou u všech třech léčivých přípravků do budoucna měnit.

1.2 Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID)

Závažné vrozené **kombinované poruchy imunity** (SCID, *Severe Combined Immunodeficiency*) tvoří skupinu vzácných **závažných onemocnění, spojených s významnou poruchou imunitních funkcí** spojených s deficitem T lymfocytární funkce, u některých forem se závažnými poruchami B lymfocytární funkce. Onemocnění je, bez včasné diagnostiky a kauzální léčby (transplantace hematopoetických buněk kostní dřeně, ve vzácných případech genová terapie nebo transplantace thymu), smrtelné. U většiny onemocnění je již známý kauzální genetický defekt.

Nejčastější příčinou onemocnění je **na X chromozom vázaná mutace v genu *IL2RG***, řada případů má **dědičnost autosomálně recesivní**. K typickým projevům patří **závažné infekce, průjmy, neprospívání a kožní změny, a to již v prvních měsících života novorozence**. Časté jsou respirační infekce (pneumonie, otitidy), kožní infekce (pyodermie, ekzémy) a chronické průjmy. Ke kožním změnám patří úporná seboroická dermatitida, plenková dermatitida (často kandidová), dále diseminované herpetické infekce a dermatitidy připomínající atopický ekzém. Vzácností nejsou ani závažné infekce jako meningitidy a artritidy a oportunní infekce (pneumocystová pneumonie, systémové mykózy). V důsledku chybějící adekvátní imunitní odpovědi mohou u dětí se SCID nastat závažné komplikace při podání **živé vakcíny** (např. rotavirové či BCG).

1.2.1 Epidemiologie onemocnění

SCID se **vyskytuje přibližně jednou na 50 000–100 000 novorozenců, nověji je podle zkušeností zemí provádějících screening onemocnění frekvence výskytu vyšší**. V České republice to představuje odhadem přibližně 1–2 nové případy ročně. Bez adekvátní léčby vede SCID zpravidla k závažné infekci způsobující i úmrtí, a to již do 2 let života dítěte. S adekvátní léčbou lze naopak pozorovat až 90% dlouhodobé přežití.

1.2.2 Cílová populace screeningu a forma vyšetření

Potenciální cílovou populaci screeningu tvoří **všichni novorozenci narození na území ČR** tak, jak je tomu i u současného novorozeneckého laboratorního screeningu. Ročně se tedy jedná o přibližně 110 000 dětí. SCID lze s úspěchem odhalit pomocí vyšetření **TREC/KREC** (T-cell receptor excision circles; Kappa-deleting recombination excision circles). U novorozenců se SCID je po narození hladina TREC velmi nízká až nulová, hladina KREC velmi nízká u forem, které zahrnují i deficit B lymfocytů. Vyšetření DNA epizomů **TREC/KREC u novorozenců lze realizovat ze suché kapky krve odebrané v rámci stávajícího laboratorního novorozeneckého screeningu**. Ke stanovení hladiny **TREC/KREC se zpravidla využívá metody RT-PCR u SMA RT-qPCR (real-time PCR)**. Udávaná specifita a senzitivita se v závislosti na pramenech liší, zpravidla však nedosahuje hodnot nižších než 95 %. **TREC/KREC představují materiál vzniklý při zrání lymfocytů,**

není tedy předáván dalším generacím. Toto vyšetření tak nemusí naplňovat definici genetického vyšetření dle zákona 373/2011 o specifických zdravotních službách, v platném znění.

1.2.3 Léčba onemocnění

Standardní léčbou dětí s diagnózou SCID je **transplantace krevetvorných kmenových buněk (HSCT)**. V ideálním případě dostanou děti se SCID kmenové buňky od HLA identického sourozence. **Transplantace od vhodných sourozenců vedou k nejlepšímu obnovení imunitní funkce**, ale pokud vhodný sourozenec není k dispozici, mohou děti dostat kmenové buňky od rodiče nebo, což je nejčastější situace, od nepříbuzného dárce. Výzkum ukázal, že pro dosažení nejlepších výsledků je včasná transplantace zásadní. Léčba v ČR může probíhat v rámci transplantačního centra FN Motol, které HSCT s úspěchem provádí již od roku 1989.

K léčbě pacientů, kteří mají **SCID s deficitem ADA**, se používá léčba **enzymovou substituční terapií** nazvaná PEG-ADA, v současné době je v této indikaci k dispozici EMA akreditovaná genová terapie. Deficit ADA je v České republice extrémně vzácný, zachyceny byly pouze jednotky pacientů.

2. Informace k programu screeningu SMA a SCID

Populační pilotní program screeningu SMA a SCID u novorozenců (s komponentou implementačního výzkumu) je řízen Komisí pro přípravu screeningu SMA a SCID novorozenců Ministerstva zdravotnictví. Programu se dobrovolně účastní všechna zdravotnická pracoviště pečující o novorozence, tedy všechna novorozenecká a dětská oddělení nemocnic, kde probíhá stávající laboratorní novorozenecký screening. Vstup do programu screeningu SMA a SCID je pro zákonné zástupce novorozenců plně dobrovolný a předchází mu řádné poučení a podpis informovaného souhlasu.

Proto, aby byl screeningový program dostupný všem novorozencům, tedy i časně propuštěným (ambulantní porody, odchod z porodnice před doporučenou 72. hodinou), u kterých nemohl být screening proveden během pobytu v porodnici, byl rozšířen o možnost účasti registrujících praktických lékařů pro děti a dorost.

Předpokládaná doba trvání pilotní fáze programu jsou 2 roky. Průběžnou evaluaci programu bude zajišťovat **Národním screeningové centrum Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky**. Předpokládá se, že pokud bude program úspěšný, dojde k jeho transformaci na národní screeningový program.

Screening SMA a SCID provádí laboratoře:

- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Diagnostické laboratoře dědičných poruch metabolismu.
- Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Interní hematologická a onkologická klinika, Centrum molekulární biologie a genetiky se sídlem Černopolní 9, 613 00 Brno.

3. Design pilotního programu

- Pilotní program screeningu SMA a SCID u novorozenců je určen pro všechna zdravotnická lůžková a ambulantní zařízení pečující o novorozence.
- Cílovou populaci pro screening SMA a SCID představují všichni novorozenci narození v ČR. Program je určený pouze pro účastníky veřejného pojištění v ČR.
- K vyšetření je nezbytný informovaný souhlas, jedná se o genetické vyšetření (podepisuje lékař a jeden ze zákonných zástupců novorozence).
- Lékař informuje rodiče s důrazem na význam časně diagnostiky těchto onemocnění, popíše postup screeningu spočívající v odběru kapilární krve po narození dítěte (48.-72. hodina po narození) a jeho speciálním laboratorním vyšetřením. Pro vyšetření na SMA a SCID nedochází k odběru krve navíc, ani není potřeba větší množství krve. Odběr kapilární krve probíhá dle Metodického návodu k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče <https://www.novorozeneckyscreening.cz/>. Odběr kapilární krve novorozence se provede na screeningovou kartičku určenou pro laboratorní novorozenecký screening, krví musí být dostatečně nasáty všechny terčiky (skrz) na novorozenecké kartičce. Odeslání vzorku probíhá stejným způsobem, jako pro stávající laboratorní screening.
- V laboratoři je provedeno laboratorní vyšetření přítomnosti genu *SMN1* a vyšetření *TREC/KREC*.
- V případě, že výsledek screeningového vyšetření není možné spolehlivě interpretovat nebo není dostatek materiálu pro vyšetření, laboratoř kontaktuje praktického lékaře pro děti a dorost s žádostí o provedení dalšího odběru kapilární krve na screeningovou kartičku (tzv. „recall“).
- Postup u dětí s negativním výsledkem: V případech, kdy laboratoř vyhodnotí výsledek screeningového vyšetření SMA a SCID jako negativní, nebude registrující praktický lékař pro děti a dorost ani rodič (zákonný zástupce) o výsledku informován.
- Postup u dětí s opakovaně nejasným nebo pozitivním výsledkem: Laboratoř provádějící novorozenecký laboratorní screening (vyšetření ze suché kapky) zajistí předání probanda příslušnému pracovišti provádějícímu konfirmační vyšetření. Laboratoř předá kontaktní údaje uvedené na novorozenecké kartičce (jméno registrujícího PLDD, kontakt na něj a na rodiče novorozence) a výsledkový list s výsledky screeningového vyšetření. V případě pozitivních konfirmačních testů je proband předán do péče na specializované pracoviště zajišťující následnou péči o pacienty s onemocněním SMA a SCID.

4. Zajištění konfirmace laboratorních výsledků screeningu

Konfirmace výsledků při podezření na **SMA** poskytují:

- Fakultní nemocnice v Motole, Ústav biologie a lékařské genetiky.
- Fakultní nemocnice Brno, Centrum molekulární biologie a genetiky.

Konfirmace výsledků při podezření na **SCID** poskytují:

- Fakultní nemocnice v Motole, Ústav imunologie.
- Fakultní nemocnice u sv. Anny, Ústav klinické imunologie a alergologie.

5. Specializovaná pracoviště pro léčbu SMA a SCID

Léčbu a sledování dětí se **SMA** poskytují Centra vysoce specializované péče pro neuromuskulární onemocnění:

- Fakultní nemocnice v Motole, Klinika dětské neurologie.
- Fakultní nemocnice Brno, Klinika dětské neurologie.

Léčbu a sledování dětí se **SCID** poskytují

- Fakultní nemocnice v Motole, Ústav imunologie.
- Fakultní nemocnice Brno, Pediatrická klinika.

6. Informovaný souhlas

Informovaný souhlas je schválený multicentrickou etickou komisí FN Hradec Králové a je dostupný na webu programu:

<https://nsc.uzis.cz/sma-scid/>

nebo na stránkách MZ ČR jako příloha dodatku Věstníku MZ č. 6/2016 Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče

<https://www.mzcr.cz/metodicky-pokyn-k-provadeni-pilotniho-projektu-laboratorniho-novorozeneckeho-screeningu-sma-a-scid/>

Informovaný souhlas lékař zakládá do dokumentace pacienta, do laboratoře se neposílá ani kopie souhlasu. Laboraroř provede vyšetření na základě zápisu na novorozenecké kartičce s podpisem lékaře. Informovaný souhlas podepisuje lékař, nikoli nelékařský zdravotnický pracovník (sestra, porodní asistentka).

7. Pacientské organizace

Rodiče dětí se zjištěným SMA nebo SCID se mohou obracet na pacientské organizace:

ČAVO Česká asociace pro vzácná onemocnění

<https://www.vzacna-onemocneni.cz/>

SMÁci

<https://smaci.cz/>